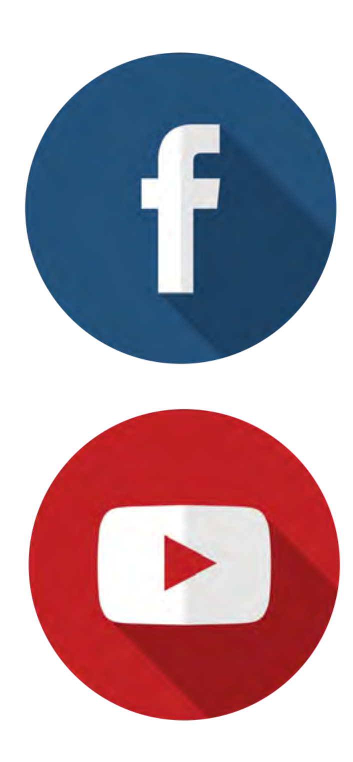
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







P L A N

I. **Introduction**

II. **Les agents altérants**

III. **Les différents types d' altération de bases**

IV. **Principales altérations de l' ADN**

V. **Les différents systèmes de réparation**

1- système de réparation sur épreuve.

2- réparations directes.

3- réparation des mésappariements.

4- réparation par excision.

5- le système S.O.S

I- INTRODUCTION

- La réplication ou la conservation de la structure primaire de l'ADN peut, dans certains cas, ne pas être parfaite.

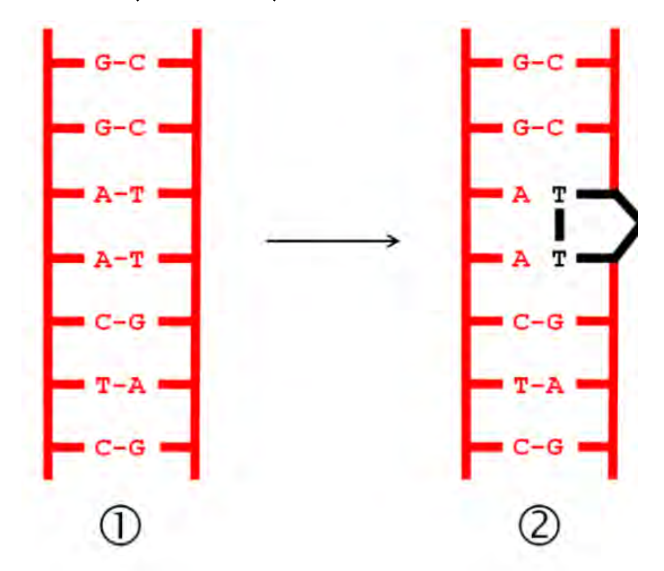
- la réparation vise soit :
  → arranger une (01) base modifiée.
  → remplacer une (01) base azotée,
  un nucléotide ou un fragment d'acides nucléiques.

II- LES AGENTS ALTERANTS

II-A Agents Physiques:

- les rayons **UV**(soleil), rayons **X**(imagerie médicale) **,** la **Radioactivité**…..

exemple: exposition au soleil (UV)→ dimères de thymine.



- l'↑ de la T°

  1-**dépurination** de l'ADN(perte de **A** ou **G**),

  2-**désamination** de bases(**C**→**U**) perte groupement amine .

II- LES AGENTS ALTERANTS

II-B Agents Chimiques: soit

- **Origine cellulaire**: modification du PH, oxydants.

- **Exogène:** tels les drogues de la chimiothérapie :

  Cisplatine ,Acridine, hydrocarbures cycliques

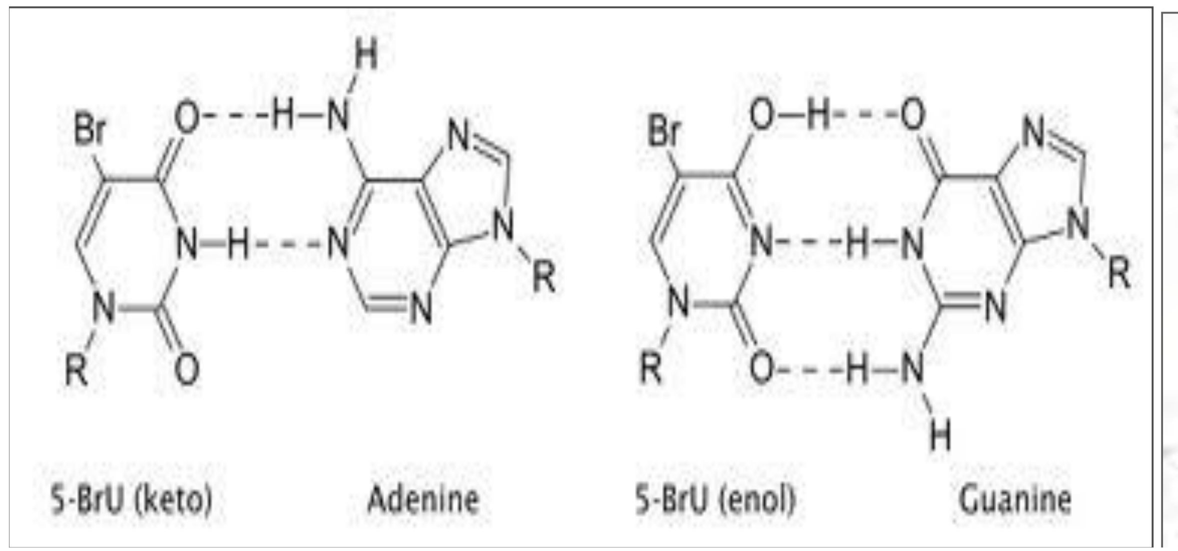
Remarque:

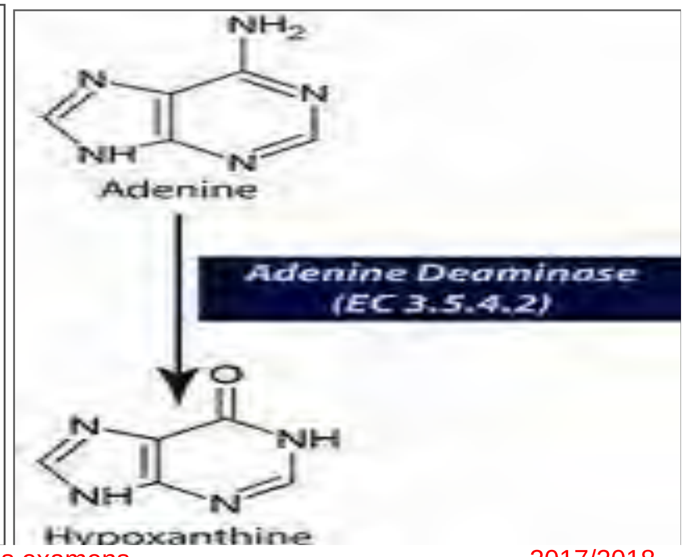
- En plus de ces **agents altérants** des erreurs se produisent au cours même **de la réplication.** Vu la **vitesse de réplication** et le **nombre important de nucléotides** qui entrent en jeu, l'erreur de réplication est de : **1 NUCLEOTIDE/ 10^7 soit 1 nucléotide / 10 millions**

III-LES DIFFERENTS TYPES D'ALTERATION DE BASES

La **nature chimique** des **bases azotées** est essentielle pour le message génétique. Les modifications des bases entrainent des : « **mutations** »

- La **désamination** de **A** donne l' **hypoxanthine** qui se lie plutôt au **C**
- La **méthylation** du **cytosine** en **5methylcytosine** qui est le complément de A.
- **Les analogues structuraux** de bases comme le **5 Bromo uracile** qui se **lie à G ou A** selon sa forme et le **2 aminopurine** qui se lie **au C**





III-LES DIFFERENTS TYPES D'ALTERATION DE BASES

Certains agents chimiques réagissent avec les bases comme :

- le di-**methylnitrosamine** qui ajoute des radicaux (alkylation: augmentation du Nbr de Carbone),
- le **Bromure d'ethidium** (marqueur et médicament) qui s'intercale entre les bases.

INSERTION DE PRODUIT INTERCALAIRE AU NIVEAU DE L'ADN



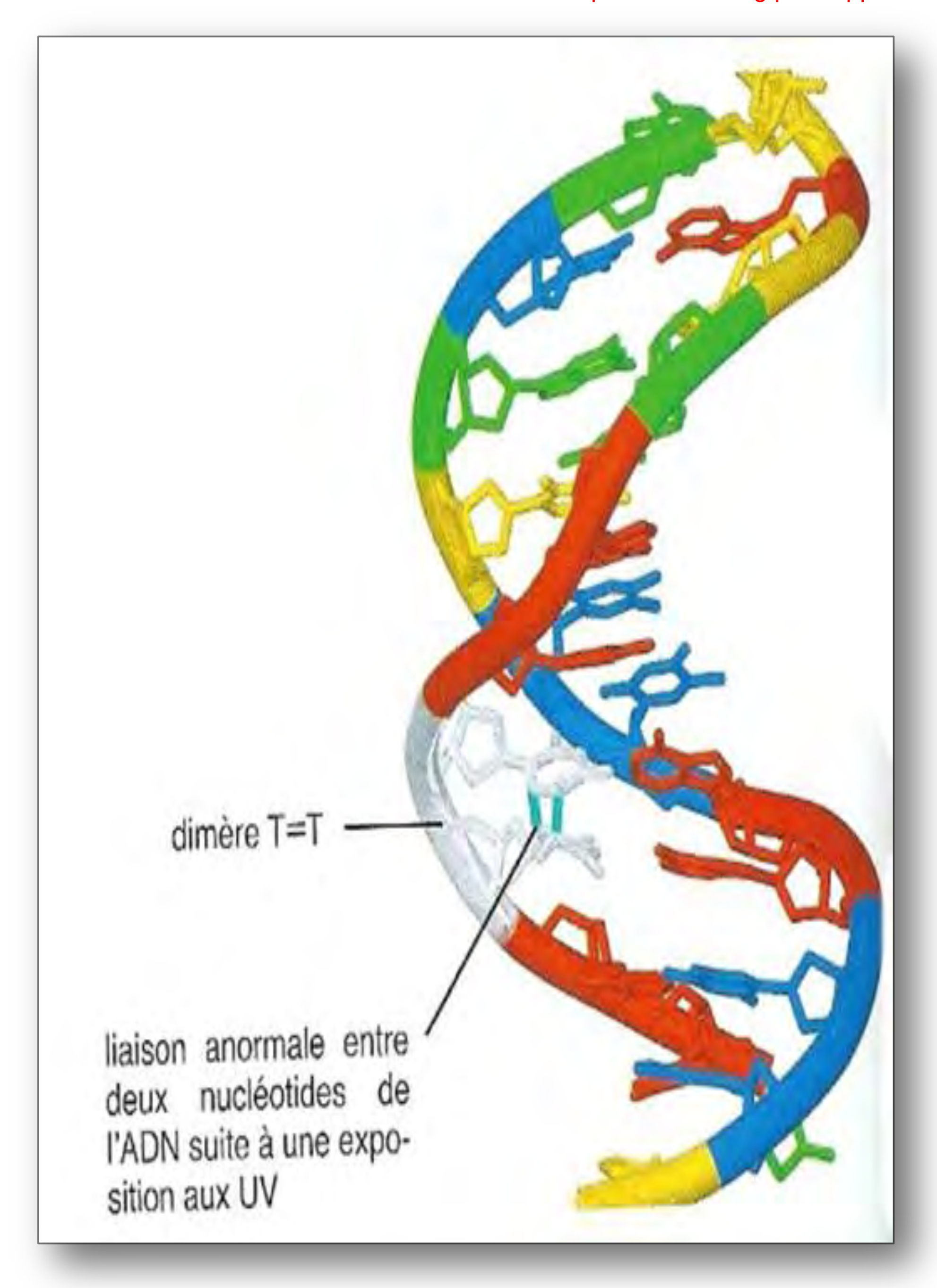
PRINCIPALES ALTÉRATIONS DE L' ADN

• 1-MODIFICATIONS MINEURES

1. Alkylation d'une base(rajout de carbone)
2. Hydratation de la cytosine
3. Méthylation non programmée(rajout de CH_3)(gène réprimé)
4. Désamination de bases (enlève grp amine)

2-MODIFICATIONS MAJEURES

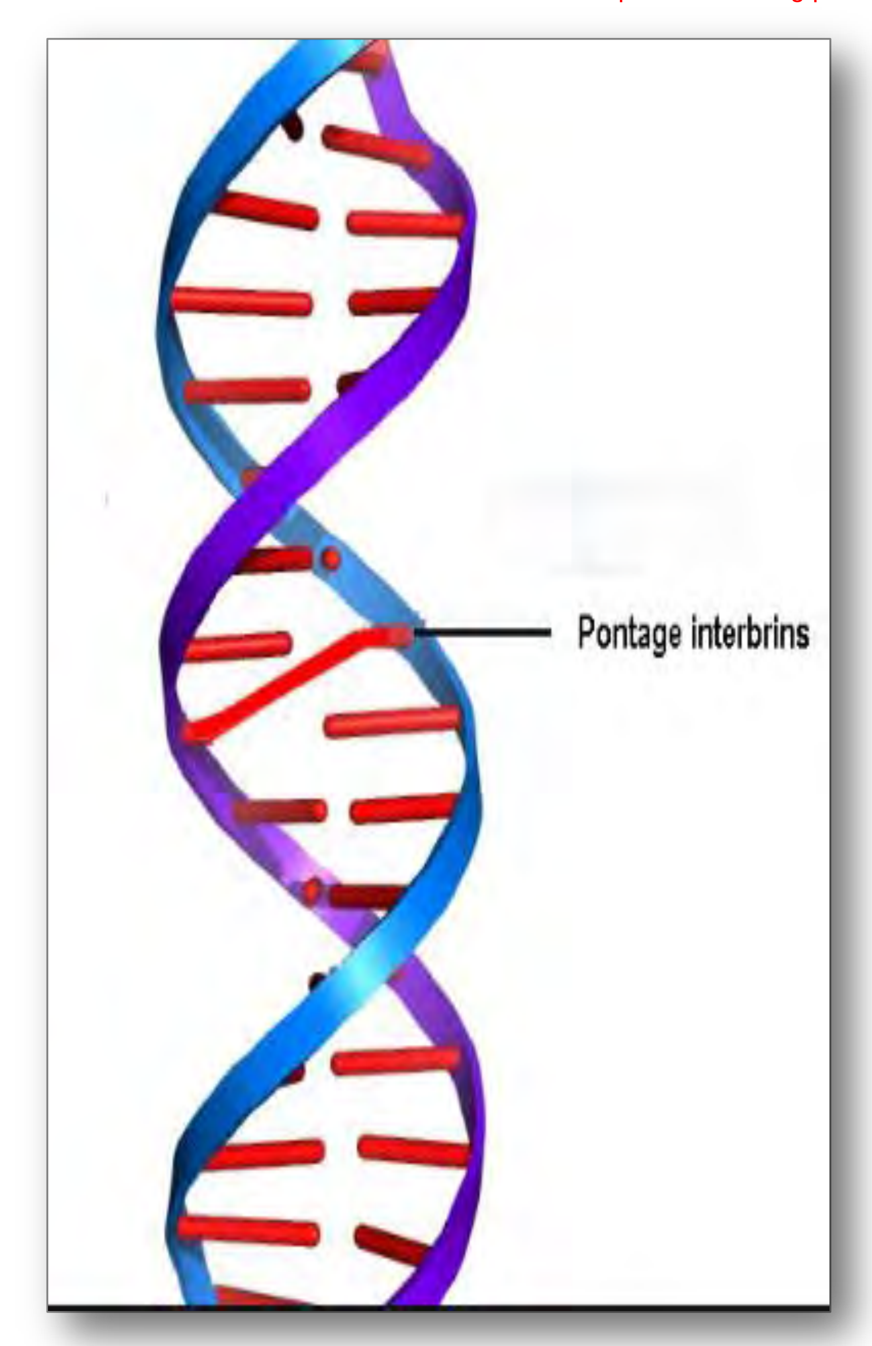
1. **Pontage** intra brin -Dimerisation de 2 t - Dimerisation de 2g	UV, moutardes azotées, agents alkylants utilisés dans le traitement d'un certain nombre de cancers, cisplatine, mitomycine c
2. **Pontage** inter brins(entre bases opposées)	Platine, mitomycine c, radiations ionisantes
3. **Pontage** ADN -protéine	Ellipticine, formol, alkylants, rayons x, UV.
4. **Insertion d'un adduit** deux unités moléculaires distinctes (produit intercalaire)	Acridine, bromure d' ethidium, alkylants, hydrocarbures cycliques, aminofluorène, rx
5. **Cassure** mono et double brin	Rx, bléomycine
6. Substitution, insertion, délétion d'une base	Température, erreur de réplication
7. **Incorporation d'analogue structural de base**	Budr (5 bromo uracile), analogue de l'acide folique



→Exemple de ***pontage intra brin*** *: il y a formation d'une dimère de thymine*

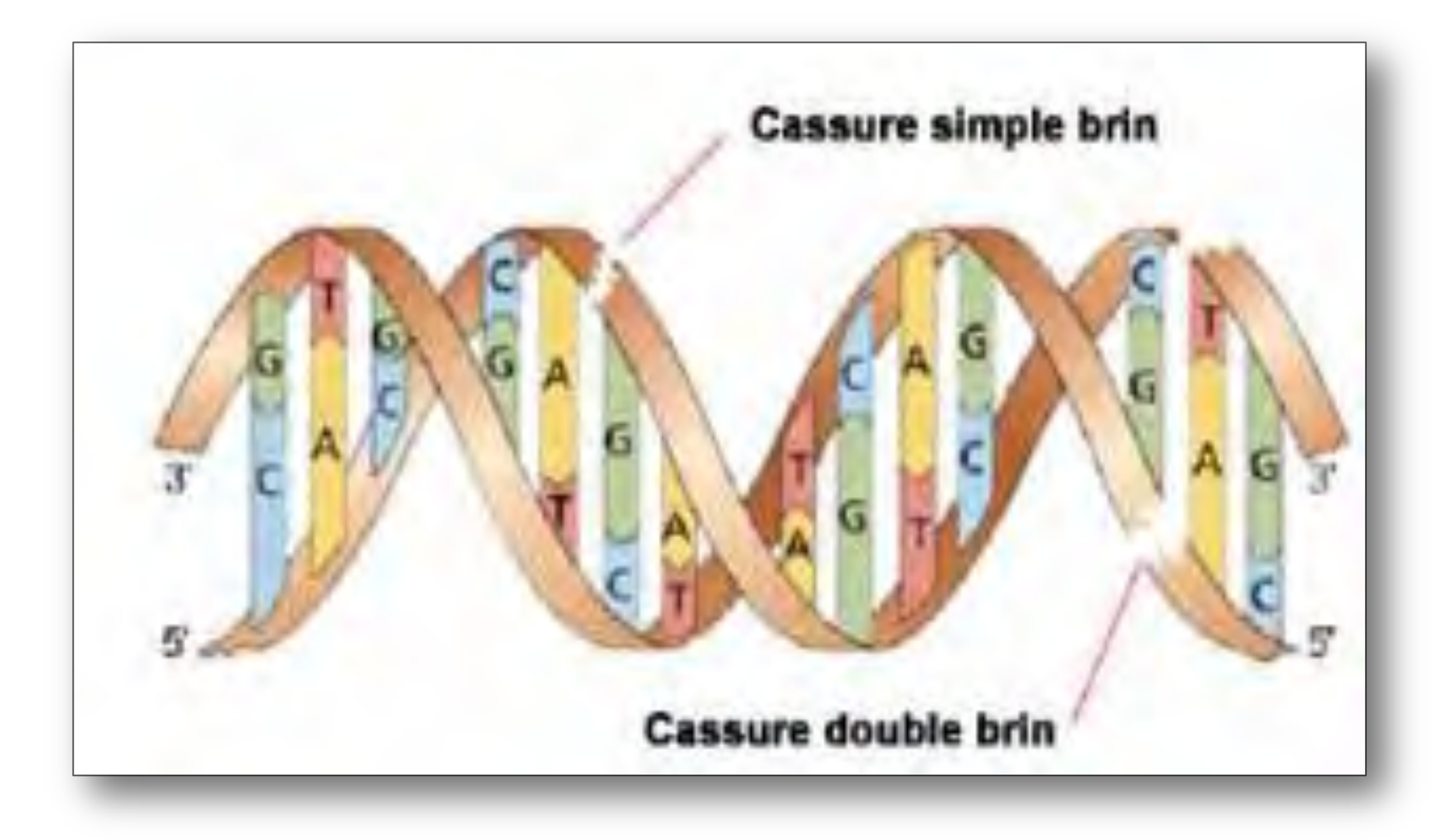
Les **pontages intra brins** sont réalisés entre deux bases **du même brins d'ADN**, généralement les bases pouvant créer un pontage intrabrin sont **la thymine**, la **cytosine** et l'**uracile** (bases comportant une molécule : la pyrimidine).

Ces pontages vont entrainer une torsion de l'hélice d'ADN puis un blocage lors de la réplication de l'ADN.



→ Exemple de pontage inter brin

Ces pontages sont crées **entre les bases azotées** des **deux brins** d'ADN, et ils entrainent, eux aussi, un blocage de la réplication.

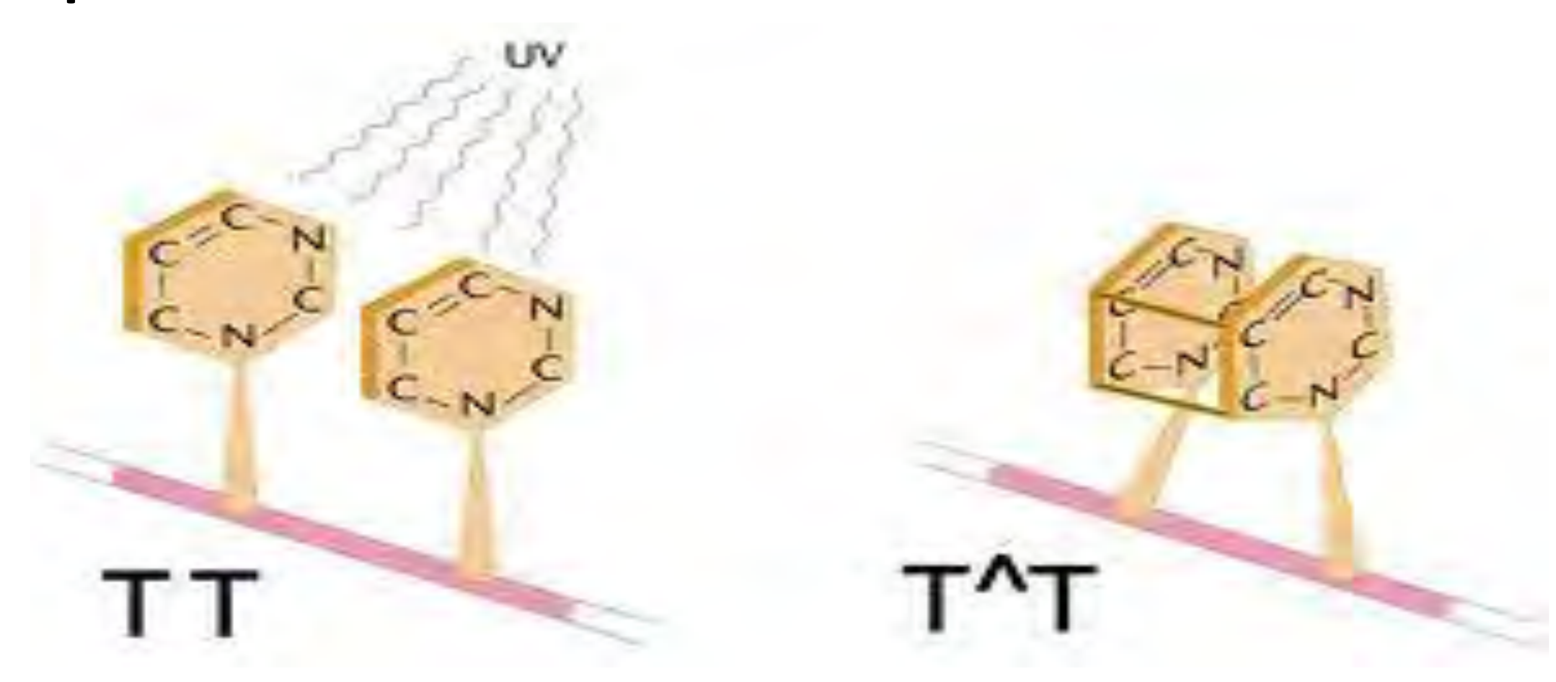


l'ADN peut se casser au niveau de la colonne sucre phosphate : il existe alors des cassures simple brins et des cassures doubles brins.

La **FRÉQUENCE DES LÉSIONS de l'ADN** est très élevée:

Exp:

- la dépurination (perte de A ou G)(chaleur): **5000 cellules/Jour.**
- la désamination: **100 cellules/ Jour.**
- la Dimerisation des thymines: **60 à 80 000 cellules/ heure d'exposition au soleil**



V-LES DIFFERENTS SYSTEMES DE REPARATION

Les mécanismes de réparation sont **très efficaces (99,9%)** ainsi seul **un nombre minime** de ces lésions est transmis à la descendance.

- Exp: une (**01**) Dimerisation de thymine **sur 10^6** est **transmise à la descendance.**
- la persistance de ces anomalies peut entrainer la Mort de la cellule (**Apoptose**) ou sa **CANCERISATION**.
- Plusieurs **mécanismes rectifient** les erreurs survenues sur l'ADN(et **on en découvre de plus en plus**!!)

1- Le système de réparation sur épreuve

- In Vitro, chez E.Coli, L'ADN polymérase introduit une base incorrecte/ 10 000 bases.

- L'ADN polymérase a la possibilité de détecter les bases anormales , de les exciser grâce à son activité exonucléasique (3'→ 5') et de les remplacer par les bases correctes.

- Ce système de réparation :système de réparation sur épreuve; réparation a lieu lors de la réplication

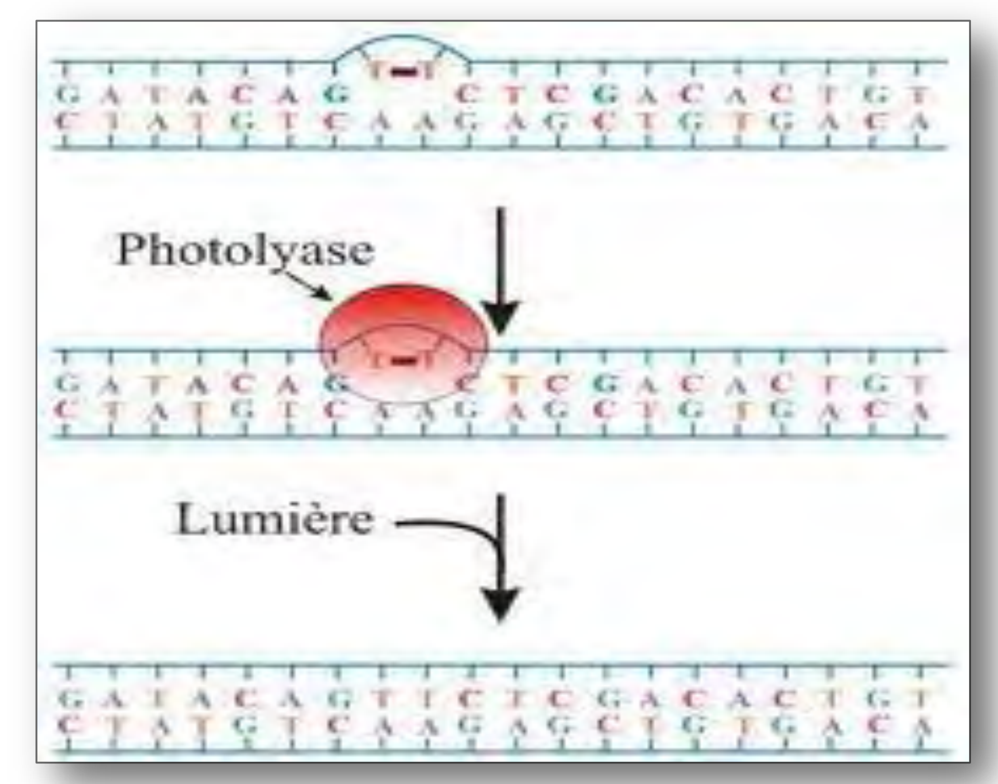
2- réparations directes

- Mettent en jeu des enzymes spécifiques

PAS SUR LES HUMAINS

1-la **photo réactivation** (plantes, bact, champignons) les dimères de thymine induit par les UV solaires sont monomériesés (séparés) par Enzyme: PHOTOLYASE).

enzyme de photo-réactivation en présence de lumière visible.



2- action de **l' alkyl transférase** si il y a augmentation d'agents alkylants dans la cellules (donc alkylation des bases) l'alkyle-transférase intervient pour éliminer cette alkylation.

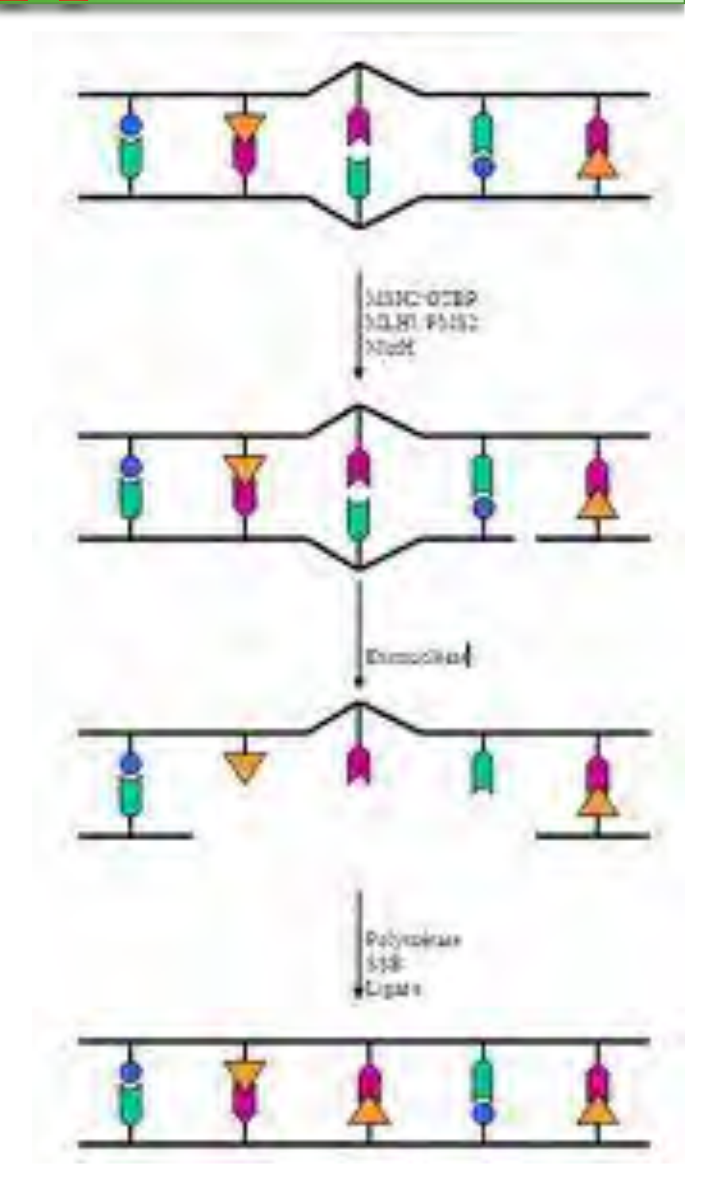
3- réparation des mésappariements

une base s'apparie pas avec son Antagoniste
Des **mésappariements** entre **deux bases** normales mais non complémentaires provoquent la formation d'une protubérance dirigée vers l'extérieur de l'hélice .

Cette **Détection** pendant la phase S par la protéine **Mut S**
Ceci va permettre l'**activation** de la protéine **Mut L**
qui va elle-même **activer** une autre protéine **Mut H** →**COUPURE EN AVAL** DE LA LESION
Déroulement par l'**HELICASE**

Digestion par une **EXONUCLEASE**

Remplacement **par une ADN poly**



4- réparation par Excision-a-

a- Excision d'une base

se déroule en 5 étapes successives:

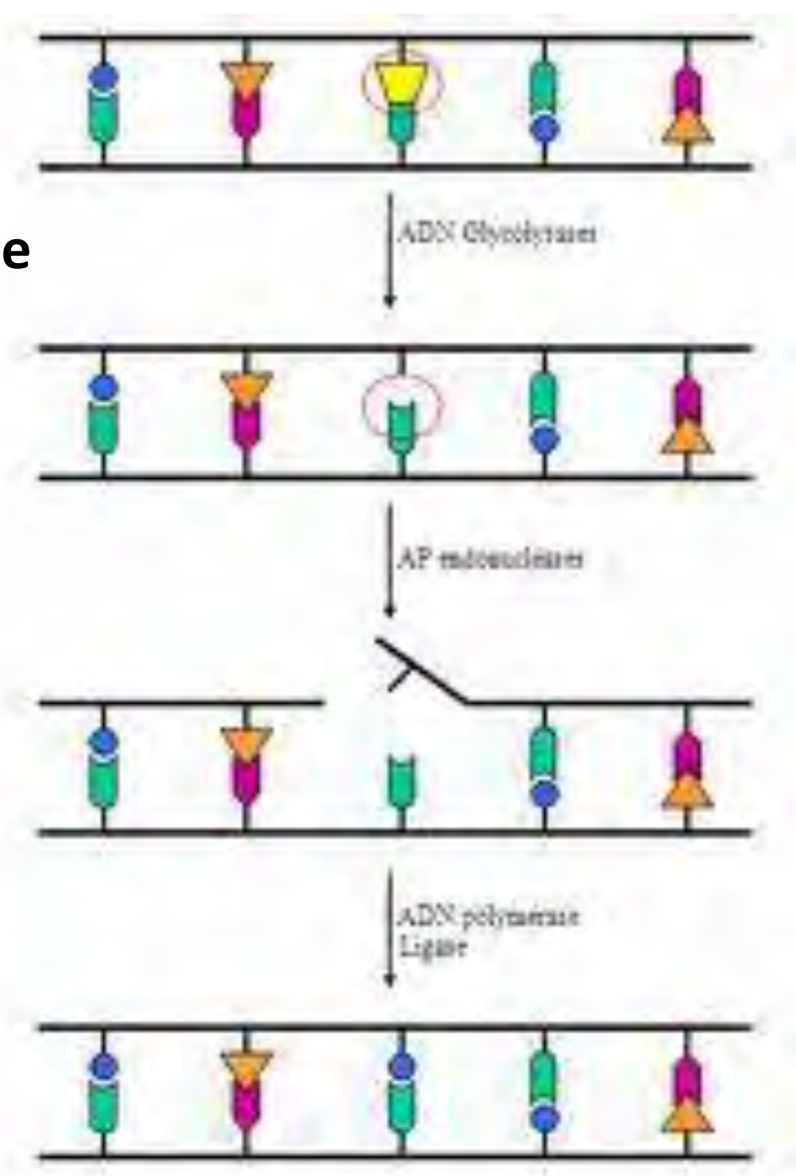
1- Une **ADN- glycosilase** **reconnaît la base** altérée et **l'élimine par excision**

2- le **site devient** un **site AP** (apurique ou apyrinique.

3- une **AP endonucleases** **élimine le désoxyribose.**

4- **ADNpol (β)**:**associe** un **nucléotide complémentaire au brin matrice**

5- l**e nouveau nucléotide** est **lié au brin d'ADN modifié** par une **LIGASE**



4- réparation par Excision-b-

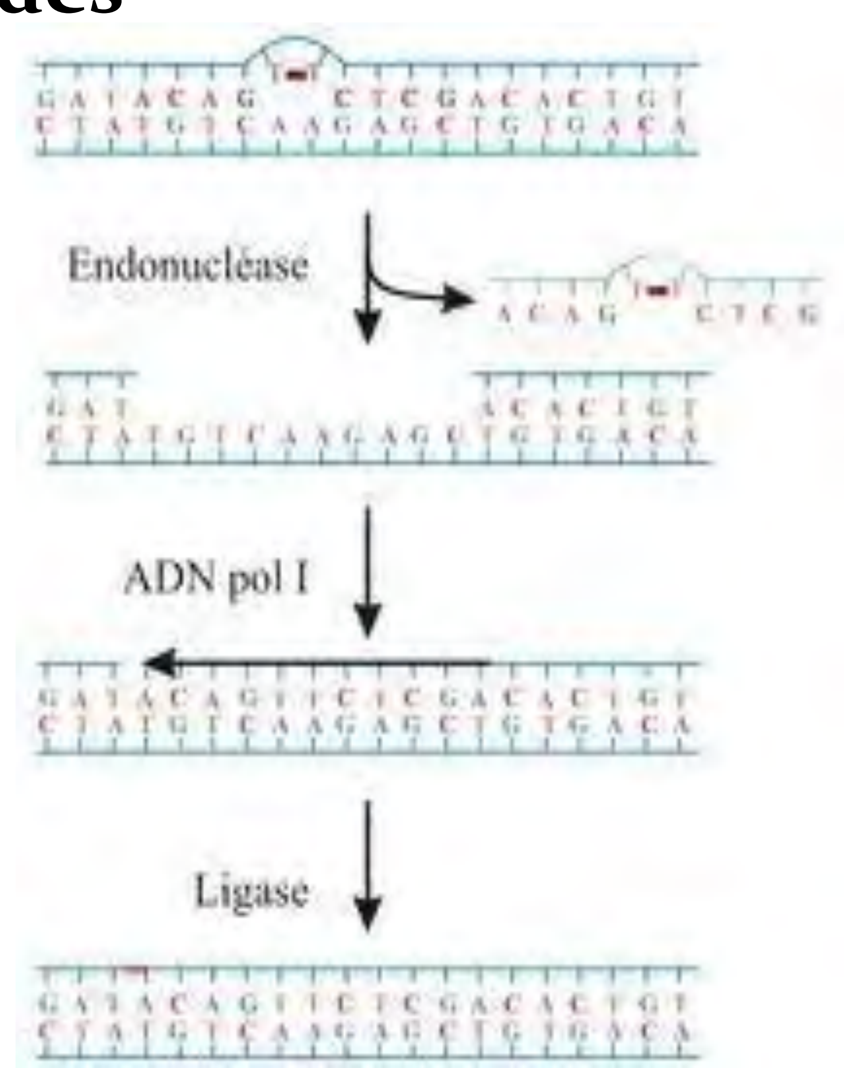
b- Excision de nucléotides

Se déroule **en 3 étapes** successives:

1- une **Exci-nuclease** (complexe enzymatique) enlève un oligo-nucléotide (dizaine de bases).

2- **Remplacement** des nucléotides excisés par une **ADN poly**

3- continuité du brin d'ADN par une **Ligase**



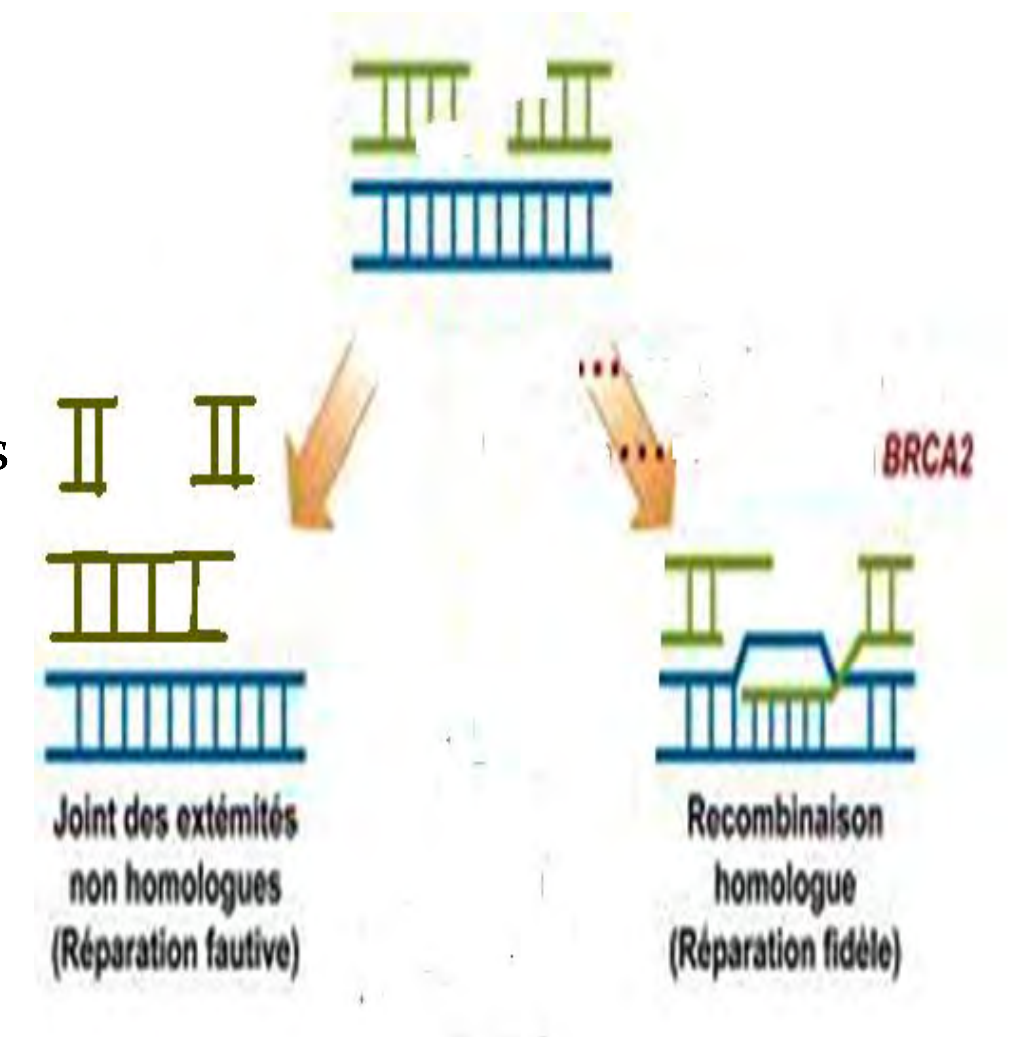
4- réparation par Excision-c-

C-Réparation d'une cassure du double brin d'ADN

Deux voies de réparations:

1-les **extrémités** des **deux brins** sont juxtaposés puis **liés avec perte** de quelques **nucléotides** ,plus souvent, sans conséquent puisque cela survient dans **les parties non codantes**.

2- copie intégrale à partir du chromosome homologue



5- le système S.O.S

- MIS EN JEU QUAND **tous les systèmes** de réparation sont **dépassés**

  Quand l'ADN polymérase arrive à la zone mutée, s'arrêter et ne pourra plus progresser normalement, la cellule (bactérie) sentant sa vie en danger(si la réplication est arrêtée, le cycle Cellulaire est interrompu) déclenche le système S.O.S.

- MISE EN JEU DE LA PROTEINE **Rec A** qui va se lier à l'ADN néoformé monocaténaire bloqué qui ne peut plus progresser,

→ce complexe va désactiver la **protéine Lex A**(réprime une vingtaine de gènes qui codent pour ce système de réparation d'urgence)

Quand la **répression est levée**, la **vingtaine de protéines sont synthétisées** et vont **essayer de réparer la mutation** pour permettre à **l'ADN polymérase** de continuer sa progression.

- Mais dans **ce système d'urgence**, il arrive que ce ne soit pas le bon nucléotide qui soit intégré dans la région à réparer, on parle alors de **réparation mutagène.** **Ce système d'urgence→ réparation mutagène**